

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Lek 200 mg prašek za raztopino za infundiranje
Gemcitabin Lek 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Gemcitabin Lek 200 mg prašek za raztopino za infundiranje: ena viala vsebuje 200 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Gemcitabin Lek 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje: ena viala vsebuje 1000 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

1 ml zdravila Gemcitabin Lek 200 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg gemcitabina po redčenju na 5 ml.

1 ml zdravila Gemcitabin Lek 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg gemcitabina po redčenju na 25 ml.

Pomožna snov:

Ena 200-miligramska viala vsebuje 3,5 mg (<1 mmol) natrija.

Ena 1000-miligramska viala vsebuje 17,5 mg (<1 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bel do rahlo rumenkast prašek ali pogača.

Po rekonstituciji zdravila Gemcitabin Lek 200 mg prašek za raztopino za infundiranje v 5 ml sterilne raztopine 0,9% natrijevega klorida ali po rekonstituciji zdravila Gemcitabin Lek 1 g prašek za raztopino za infundiranje v 25 ml sterilne raztopine 0,9% natrijevega klorida nastane hiperosmotska raztopina s pH vrednostjo približno 3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastazirajočega raka na mehurju v kombinaciji s cisplatinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastazirajočega adenokarcinoma trebušne slinavke.

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravilo prve izbire za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastazirajočim nedrobnoceličnim pljučnim rakom.

Monoterapija z gemcitabinom je primerna pri starejših bolnikih in tistih s stanjem splošne zmožljivosti 2.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastazirajočega epiteljskega raka jajčnikov, v kombinaciji s karboplatinom, pri bolnikih z recidivom po najmanj 6 mesečnem obdobju brez simptomov po najmanj šestih mesecih zdravljenja z zdravili na osnovi platine kot terapije prvega izbora.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnikov z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim se ali metastazirajočim rakom na dojki, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija je morala vključevati antraciklin, razen če ni bil klinično kontraindiciran.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z gemcitabinom mora odrediti zdravnik usposobljen za zdravljenje raka s kemoterapijo.

Priporočeno odmerjanje

Rak na mehurju

Kombinirana uporaba

Priporočen odmerek gemcitabina znaša 1000 mg/m^2 , ki se ga da v 30-minutni infuziji. Odmerek je treba dati prvi, osmi in petnajsti dan vsakega 28-dnevnega ciklusa v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin se daje v priporočenem odmerku 70 mg/m^2 prvi dan po dajanju gemcitabina oziroma drugi dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Ta štiritedenski cikel se zatem ponovi. Pri vsakem ciklusu ali med trajanjem ciklusa je mogoče odmerek zmanjšati, odvisno od izraženosti neželenih učinkov, ki se pri bolniku pojavijo.

Rak trebušne slinavke

Priporočen odmerek gemcitabina znaša 1000 mg/m^2 , ki se ga da v 30-minutni intravenski infuziji. To je treba ponavljati enkrat tedensko v obdobju do sedem tednov, čemur sledi en teden premora. Naslednji ciklusi morajo biti sestavljeni iz injiciranj enkrat tedensko v obdobju treh zaporednih tednov izmed vsakih štirih tednov. Zmanjšanje odmerka pri vsakem ciklusu ali med trajanjem ciklusa se izvede odvisno od izraženosti neželenih učinkov, ki se pri bolniku pojavijo.

Nedrobnocelični pljučni rak pri odraslih

Monoterapija

Priporočen odmerek gemcitabina znaša 1000 mg/m^2 , ki se ga da v 30-minutni intravenski infuziji. To je treba ponavljati enkrat tedensko v obdobju treh tednov, čemur sledi en teden premora. Ta štiritedenski cikel se nato ponovi. Zmanjšanje odmerka pri vsakem ciklusu ali med trajanjem ciklusa se izvede odvisno od stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku.

Kombinirana uporaba

Priporočen odmerek gemcitabina znaša 1250 mg/m^2 telesne površine, ki se ga da v 30-minutni infuziji prvi in osmi dan 21-dnevnega ciklusa zdravljenja. Pri vsakem ciklusu ali med trajanjem ciklusa je mogoče odmerek zmanjšati, odvisno od stopnje toksičnosti, ki se

pojavi pri bolniku. Cisplatin so uporabljali v odmerkih med 75 in 100 mg/m², enkrat na vsake tri tedne.

Rak na dojki

Kombinirana uporaba

Priporočljiva je uporaba gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom, pri čemer se paklitaksel (v odmerku 175 mg/m²) uporabi prvi dan v tri ure trajajoči intravenski infuziji, čemur sledi gemcitabin (v odmerku 1250 mg/m²) v 30 minut trajajoči intravenski infuziji prvi in osmi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Pri vsakem ciklusu ali med trajanjem ciklusa je mogoče odmerke zmanjšati, odvisno od stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku. Pred začetkom dajanja kombinacije gemcitabin + paklitaksel mora pri bolnikih absolutno število granulocitov znašati najmanj 1.500 (x 10⁶/l).

Rak na jajčnikih

Kombinirana uporaba

Priporočljiva je uporaba gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom, pri čemer se gemcitabin v odmerku 1000 mg/m² uporabi prvi in osmi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa dan v 30 minut trajajoči intravenski infuziji. Temu sledi karboplatin, ki se ga da prvi dan v skladu s parametrom površine pod krivuljo (AUC) v odmerku 4,0 mg/ml•min. Zmanjšanje odmerka pri vsakem ciklusu ali med trajanjem ciklusa se izvede odvisno od stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku.

Spremljanje toksičnosti in prilagajanje odmerka glede na toksičnost

Prilagajanje odmerka zaradi nehematološke toksičnosti

Potrebno je izvajati redne klinične preglede in preverjati delovanje jeter in ledvic, da bi lahko zaznali nehematološko toksičnost. Odmerek je mogoče pri vsakem ciklusu ali med trajanjem ciklusa zmanjšati, odvisno od stopnje toksičnosti, ki se pri bolniku pojavijo med zdravljenjem. Na splošno velja, da je treba v primeru hude nehematološke toksičnosti (3. ali 4. stopnje), razen pri navzeji/bruhanju, zdravljenje z gemcitabinom prekiniti oziroma zmanjšati odmerek zdravila, glede na presojo lečečega zdravnika. Odmerka se ne sme dati, dokler zdravnik ne presodi, da je toksičnost zmanjšana.

Za prilagajanje odmerkov cisplatina, karboplatina in paklitaksela pri kombiniranem zdravljenju značilnosti glejte ustrezna poglavja v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Prilagajanje odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Na začetku ciklusa

Pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin, je treba pri vseh indikacijah pred dajanjem vsakega odmerka preverjati število trombocitov in granulocitov. Absolutno število granulocitov mora pred začetkom ciklusa zdravljenja znašati najmanj 1.500 (x 10⁶/l), število trombocitov pa 100.000 (x 10⁶/l).

Med ciklusom

Odmerek gemcitabina se lahko med ciklusom prilagodi skladno z naslednjimi preglednicami:

Prilagajanje odmerka gemcitabina med ciklusom zdravljenja raka na mehurju, nedrobnoceličnega pljučnega raka in raka trebušne slinavke, pri samostojni uporabi (monoterapija) ali v kombinaciji s cisplatinom

Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)		Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	% polnega odmerka gemcitabina
> 1.000	in	> 100.000	100
500–1.000	ali	50.000–100.000	75
< 500	ali	< 50.000	izpustiti odmerek*

*Prekinjenega zdravljenja se med ciklusom ne sme ponovno uvesti, dokler absolutno število granulocitov ne doseže najmanj 500 ($\times 10^6/l$), število trombocitov pa 50.000 ($\times 10^6/l$).

Prilagajanje odmerka gemcitabina med ciklusom zdravljenja raka na dojki, v kombinaciji s paklitakselom

Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)		Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	% polnega odmerka gemcitabina
> 1.200	in	> 75.000	100
1.000- < 1.200	ali	50.000–75.000	75
700- <1.000	in	≥ 50.000	50
< 700	ali	< 50.000	izpustiti odmerek*

*Prekinjenega zdravljenja se med ciklusom ne sme ponovno uvesti. Z zdravljenjem nadaljujemo prvi dan naslednjega ciklusa, ko absolutno število granulocitov doseže najmanj 1.500 ($\times 10^6/l$), število trombocitov pa 100.000 ($\times 10^6/l$).

Prilagajanje odmerka gemcitabina med ciklusom zdravljenja raka na jajčnikih, v kombinaciji s karboplatinom

Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)		Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	% polnega odmerka gemcitabina
> 1.500	in	≥ 100.000	100
1.000–1.500	ali	75.000–100.000	50
< 1.000	ali	< 75.000	izpustiti odmerek*

*Prekinjenega zdravljenja se med ciklusom ne sme ponovno uvesti. Z zdravljenjem nadaljujemo prvi dan naslednjega ciklusa, ko absolutno število granulocitov doseže najmanj 1.500 ($\times 10^6/l$), število trombocitov pa 100.000 ($\times 10^6/l$).

Prilagajanje odmerka zaradi hematološke toksičnosti v zaporednih ciklusih, pri vseh indikacijah

Odmerek gemcitabina je treba zmanjšati na 75 odstotkov prvotnega odmerka, ki ga je bolnik prejel na začetku ciklusa, v primeru pojava naslednjih hematoloških neželenih učinkov:

- absolutno število granulocitov znaša $< 500 \times 10^6/l$ več kot 5 dni
- absolutno število granulocitov znaša $< 100 \times 10^6/l$ več kot 3 dni
- febrilna nevtropenija
- število trombocitov $< 25.000 \times 10^6/l$

- zakasnitev ciklusa za več kot 1 teden zaradi pojava neželenih učinkov

Način dajanja

Gemcitabin bolniki med infundiranjem dobro prenašajo in se lahko daje ambulantno. V primeru ekstravazacije je treba nemudoma prekiniti infuzijo in ponovno poskusiti z infundiranjem v drugo žilo. Bolnika je treba po aplikaciji zdravila skrbno nadzorovati. Za navodila za pripravo raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic

Gemcitabin je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic uporabljati previdno, saj ni na razpolago dovolj podatkov iz kliničnih raziskav, ki bi dovoljevali jasna priporočila glede odmerjanja pri tej populaciji bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki (> 65 let)

Gemcitabin so bolniki, starejši od 65 let, dobro prenašali. Ni podatkov, ki bi kazali, da bi bilo treba starostnikom odmerke zdravila prilagajati, razen ob pogojih, ki veljajo za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (< 18 let)

Uporaba gemcitabina pri otrocih mlajših od 18 let ni priporočljiva zaradi nezadostnih informacij glede učinkovitosti in varnosti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za aktivno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izkazalo se je, da podaljšanje časa trajanja infuzije in povečana pogostnost dajanja povečata toksičnost.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže v levkopeniji, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin, je treba zato pred aplikacijo vsakega odmerka preveriti število trombocitov, levkocitov in granulocitov. Če pride do zavrtja delovanja kostnega mozga, pogojenega z zdravilom, je treba razmisliti o začasnih prekinitvi ali prilagoditvi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar pa je mielosupresija kratkotrajna in običajno nima za posledico zmanjšanja odmerka, prav tako redko pride do prenehanja zdravljenja. Po prenehanju dajanja gemcitabina se lahko število krvnih celic v periferni krvi še naprej zmanjšuje. Pri bolnikih z motenim delovanjem kostnega mozga je treba z zdravljenjem začeti previdno. Tako kot pri zdravljenju z drugimi citotoksičnimi zdravili je treba tudi pri zdravljenju z gemcitabinom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki upoštevati tveganje za kumulativno zavrtje delovanja kostnega mozga.

Zmanjšano delovanje jeter

Dajanje gemcitabina bolnikom, ki imajo obenem tudi jetrne metastaze ali pa so kdaj v preteklosti trpeli zaradi hepatitisa, alkoholizma ali jetrne ciroze, ima lahko za posledico poslabšanje že obstoječega zmanjšane delovanja jeter.

Potrebno je opravljati redne laboratorijske teste za preverjanje delovanja jeter in ledvic (vključno z virološkimi testi).

Gemcitabin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic, saj ni na voljo dovolj podatkov iz kliničnih raziskav, ki bi dovoljevali jasna priporočila glede odmerjanja pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Sočasna radioterapija

Sočasno zdravljenje z obsevanjem (ki se izvaja hkrati ali v časovnem razmaku ≤ 7 dni): Poročali so o toksičnosti (za podrobnosti in priporočila za uporabo glejte poglavje 4.5).

Živa cepiva

Bolnikov, ki se zdravijo z gemcitabinom, ni priporočljivo cepiti s cepivom proti rumeni mrzlici in z drugimi živimi oslavljenimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

Srčno-žilni dogodki

Zaradi tveganja pojava srčnih in/ali žilnih zapletov, povezanih z jemanjem gemcitabina, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z anamnezo srčno-žilnih dogodkov.

Dihala

V zvezi z zdravljenjem z gemcitabinom so poročali o neželenih, včasih tudi zelo resnih učinkih na pljuča (npr. pulmonarni edem, intersticijski pnevmonitis, sindrom dihalne stiske pri odraslih). Etiologija teh učinkov ni znana. Če se pojavijo taki stranski učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornih ukrepov lahko izboljša stanje.

Ledvice

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so redko poročali o kliničnih znakih hemolitičnega uremičnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Z uporabo gemcitabina je treba prekiniti ob prvem pojavu kakršnihkoli znakov mikroangiopatske hemolitične anemije, kot je na primer hitro padajoča raven hemoglobina s spremljajočo trombocitopenijo, povečanje koncentracije bilirubina in kreatinina v serumu, povečanje ravni sečninskega dušika v krvi ali LDL. Odpoved ledvic je lahko tudi po prenehanju zdravljenja ireverzibilna in lahko je potrebna dializa.

Plodnost

V študijah na živalih je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom, se zato svetuje, naj v času zdravljenja in še 6 mesecev po končanem zdravljenju ne spočnejo otroka in naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve semena pred začetkom zdravljenja, saj obstaja tveganje, da zdravljenje z gemcitabinom povzroči neplodnost (glejte poglavje 4.6).

Natrij

Gemcitabin Lek 200 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija v eni viali. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

Gemcitabin Lek 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija v eni viali. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebne študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso bile opravljene (glejte poglavje 5.2).

Radioterapija

Sočasno (ki se izvaja obenem ali s časovnim presledkom ≤ 7 dni): toksičnost povezana s to multimodalno terapijo je odvisna od številnih različnih dejavnikov, med drugim tudi od odmerka gemcitabina, pogostnosti dajanja zdravila, stopnje obsevanja, načrtovanja obsevanja, vrste ciljnega tkiva in prostornine ciljnega tkiva. Na podlagi rezultatov predkliničnih in kliničnih raziskav so ugotovili, da gemcitabin deluje radiosenzitizirajoče. V eni raziskavi, pri kateri so gemcitabin dajali v odmerku 1000 mg/m^2 šest zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, so ugotovili znatno toksičnost v obliki hudega, lahko tudi življenje ogrožajočega vnetja sluznic, zlasti vnetja požiralnika in vnetja pljuč, še posebno pri bolnikih, pri katerih so bile obsevanju izpostavljene velike prostornine (povprečna obsevana prostornina 4.795 cm^3). Iz rezultatov pozneje opravljenih raziskav je razvidno, da je možno dajati gemcitabin v manjših odmerkih skupaj z obsevanjem, pri čemer je toksičnost predvidljiva, kot na primer pri raziskavi v fazi II pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč. V obdobju šestih tednov so bolnikom obsevali prsni koš, pri čemer so obsevalni odmerki znašali 66 Gy , in jim obenem dajali gemcitabin (600 mg/m^2 , štirikrat) in cisplatin (80 mg/m^2 , dvakrat). Najustreznejšega načina zdravljenja za varno dajanje gemcitabina skupaj z zdravilnimi odmerki obsevanja za vse vrste tumorjev še ni bilo mogoče določiti.

Nesočasno (ki se izvaja s časovnim presledkom > 7 dni): Podatki, ki so na razpolago, ne nakazujejo nobene povečane toksičnosti, kadar se gemcitabin daje bolnikom več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen dermatitisa na mestu obsevanja, t. i. "Radiation Recall". Podatki nakazujejo, da se zdravljenje z gemcitabinom lahko začne po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo, ali najmanj en teden po obsevanju.

Tako pri sočasni kot nesočasni uporabi gemcitabina poročajo o primerih radiacijske poškodbe na ciljnih tkivih (npr. o vnetju požiralnika, kolitisu in pnevmonitisu).

Drugo

Uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv ni priporočljiva zaradi tveganja za sistemsko, lahko tudi smrtno bolezen, zlasti pri imunosuprimiranih bolnikih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljive vplive na reprodukcijo (glejte poglavje 5.3). Na podlagi študij, izvedenih na živalih, in mehanizma delovanja gemcitabina, se tega zdravila ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni to nujno potrebno. Ženskam se svetuje, naj med zdravljenjem z gemcitabinom ne zanosijo. Če se to kljub temu zgodi, morajo takoj opozoriti lečečega zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko in neželeni učinki na dojenega otroka niso izključeni. Med zdravljenjem z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

V študijah na živalih je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom, se zato svetuje, naj v času

zdravljenja in še 6 mesecev po končanem zdravljenju ne spočnejo otroka in naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve semena pred začetkom zdravljenja, saj obstaja tveganje, da zdravljenje z gemcitabinom povzroči neplodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu gemcitabina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Kljub temu poročajo, da lahko gemcitabin povzroči blago do zmerno zaspanost, še zlasti v kombinaciji z alkoholom. Bolnike je zato treba posvariti pred vožnjo ali upravljanjem s stroji, dokler se ne izkaže, da zdravilo nanje nima omenjenega vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem z gemcitabinom najpogosteje poročali, so: navzea z bruhanjem ali brez njega, povečane vrednosti jetrnih transaminaz (AST/ALT) in alkalne fosfataze, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispneja, o kateri so poročali pri 10–40 % bolnikov (največja pogostnost pri bolnikih s karcinomom pljuč); alergijski izpuščaji na koži se pojavijo pri približno 25 % bolnikov, ki so pri 10 % bolnikov povezani s srbenjem.

Na pogostnost in resnost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infundiranja in časovni presledki med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, zaradi katerih je treba odmerke omejiti, so zmanjšanja števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki kliničnih študij

Pojavljanje neželenih učinkov je definirano kot:

Zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10,000$).

Naslednja preglednica neželenih učinkov in pogostnosti pojavljanja temelji na podatkih kliničnih študij. Neželeni učinki so v razvrstitvah pogostnosti navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %). Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in večinoma vpliva na število granulocitov (glejte poglavje 4.2). trombocitopenija anemija <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> febrilna nevtropenija <p>Zelo redko</p> <ul style="list-style-type: none"> trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	<p>Zelo redko</p> <ul style="list-style-type: none"> anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	<p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> anoreksija

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni živčevja	<p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • glavobol • nespečnost • zaspanost <p>Občasno</p> <ul style="list-style-type: none"> • cerebrovaskularni incidenti
Srčne bolezni	<p>Občasno</p> <ul style="list-style-type: none"> • aritmije, zlasti supraventikularne • srčno popuščanje <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • miokardni infarkt
Žilne bolezni	<p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija • klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • dispneja – običajno blaga, ki brez zdravljenja hitro mine <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • kašelj • rinitis <p>Občasno</p> <ul style="list-style-type: none"> • intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4) • bronhospazem – običajno blag in prehoden, vendar utegne biti potrebno parenteralno zdravljenje <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • pljučni edem • sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • bruhanje • navzea <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • driska • stomatitis in razjede v ustih • zaprtje <p>Zelo redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • ishemično kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • povečane vrednosti jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • povečana koncentracija bilirubina <p>Občasno</p> <ul style="list-style-type: none"> • resna hepatotoksičnost, vključno z odpovedjo jeter in smrtjo <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • povečana koncentracija gamaglutamil transferaze (GGT)

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergijski kožni izpuščaj, ki ga pogosto spremlja srbenje • alopecija <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • srbenje • znojenje <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • tvorba razjed • tvorba mehurčkov in ranic • luščenje • hude kožne reakcije, vključno z luščenjem kože in buloznimi kožnimi izpuščaji <p>Zelo redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksična epidermalna nekroliza • Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolečina v hrbtu • mialgija
Bolezni sečil	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematurija • blaga proteinurija <p>Občasno</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4) • hemolitični uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • gripi podobni simptomi – najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrazenje, mialgija, astenija in pomanjkanje teka (anoreksija). Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, občutku splošne slabosti, znojenju in motnjah spanja. • Edemi/periferni edemi – vključno z edemi obraza. Ta reakcija je običajno reverzibilno po prenehanju zdravljenja. <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • povišana telesna temperatura • astenija • mrazenje <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcije na mestu injiciranja – običajno blage po naravi
Poškodbe, zastrupitve in s terapijo povezani zapleti	<p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • radiacijski izpuščaj <p>Neznana pogostnost</p> <ul style="list-style-type: none"> • neželeni vplivi obsevanja (glejte poglavje 4.5).

Kombinirana uporaba pri raku na dojki

Pogostnost neželenih hematoloških učinkov 3. in 4. stopnje, zlasti nevtropenije, je večja, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar pa porast teh neželenih učinkov ni povezan s povečano pogostnostjo okužb ali hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija sta pogostejši, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, običajno mine po prvem ciklusu zdravljenja.

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Paklitaksel v primerjavi s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela				
	Število bolnikov (v %)			
	paklitaksel (N=259)		gemcitabin + paklitaksel (N=262)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijske preiskave				
anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
nevtropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratorijske preiskave				
febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
utrujenost	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
driska	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorična nevropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
senzorična nevropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Nevtropenija 4. stopnje, ki traja dlje kot 7 dni, se je pojavila pri 12,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravil, in pri 5,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela samo paklitaksel.

Kombinirana uporaba pri raku na mehurju

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje MVAC v primerjavi s kombinacijo gemcitabina in cisplatin				
	Število bolnikov (v %)			
	MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		gemcitabin + cisplatin (N=200)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijske preiskave				
anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nelaboratorijske preiskave				
navzea in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
driska	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
okužbe	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinirana uporaba pri raku na jajčnikih

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje				
Karboplatin v primerjavi s kombinacijo gemcitabina in karboplatina				
	Število bolnikov (v %)			
	Karboplatin (N=174)		gemcitabin + karboplatin (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijske preiskave				
anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
nevtropenija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
trombocitopenija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
leukopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratorijske preiskave				
hemoragija	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
febrilna nevtropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
okužba brez nevtropenije	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Tudi senzorična nevropatija je bila v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravil, pogostejša kot v skupini, ki je prejela samo karboplatin.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina. Odmerke, tudi v velikosti 5.700 mg/m², so dajali v intravenski infuziji v času 30 minut na vsaka dva tedna s klinično sprejemljivo toksičnostjo. Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba pri bolniku spremljati število ustreznih krvnih celic, če pa je potrebno, morajo biti bolniki deležni podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci celične presnove (antimetaboliti)
Analogi pirimidinskih baz

Oznaka ATC: L01BC05

Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah:

Gemcitabin kaže znatne citotoksične učinke proti številnim v kulturi gojenim glodavskim in človeškim tumorskim celicam. Njegovo delovanje na celice je fazno specifično, tako da primarno ubija celice, ki so v fazi sinteze DNA (S-faza), v določenih razmerah pa zavre napredovanje celic na meji med G1 in S fazo. *In vitro* je citotoksično delovanje gemcitabina odvisno tako od koncentracije kot od časa.

Protitumorska aktivnost v predkliničnih modelih:

Pri živalskih tumorskih modelih je protitumorsko delovanje gemcitabina odvisno od pogostnosti dajanja. Pri živalih, ki so gemcitabin prejemale vsak dan, so ugotovili višjo smrtnost in minimalno protitumorsko aktivnost. Če se gemcitabin daje vsak tretji ali četrti dan, pa se lahko uporabi odmerke, ki niso usodni in imajo pomembno protitumorsko aktivnost proti širokemu spektru tumorjev pri miših.

Mehanizem delovanja

Presnova v celicah in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je antimetabolit pirimidina, v celicah presnavljajo nukleozidne kinaze v aktivne difosfatne (dFdCDP) in trifosfatne (dFdCTP) nukleozide. Citotoksično delovanje gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNA zaradi dveh načinov delovanja dFdCDP in dFdCTP. Prvič, dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je izključno odgovorna za kataliziranje reakcij, ki proizvajajo deoksinukleozidne trifosfate za sintezo DNA. Zaviranje tega encima z dFdCDP povzroči zmanjšanje koncentracij deoksinukleozidov na splošno, še posebno pa zmanjšanje koncentracije dCTP. Drugič, dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNA (samopotenciranje).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Na ta način zmanjšanje koncentracije dCTP v celici povečuje vgrajevanje dFdCTP v DNA. DNA polimeraza epsilon v bistvu ne more odstraniti gemcitabina in popraviti nastajajočih vijačnic DNA. Po tem, ko se gemcitabin vgradi v DNA, se nastajajočim vijačnicam DNA doda en dodaten nukleotid. Po tem dodatku pride do popolnega zavrtja nadaljnje sinteze DNA (maskirano zaključevanje verige). Zdi se, da gemcitabin po vgraditvi v DNA sproži začetek procesa programirane smrti celice, kar je znano kot apoptoza.

Klinični podatki

Rak na mehurju

Randomizirana raziskava III. faze, ki so jo izvedli na 405 bolnikih z napredovalim ali metastazirajočim urotelnim, prehodnoceličnim karcinomom sečnega mehurja, ni pokazala nobene razlike glede medianega preživetja (12,8 oziroma 14,8 mesecev, $p=0,547$), časa do napredovanja bolezni (7,4 oziroma 7,6 mesecev, $p=0,842$) in stopnje odzivnosti (49,4 % oziroma 45,7 %, $p=0,512$) med skupinama gemcitabin/cisplatin in metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC). Vendar pa ima kombinacija gemcitabina in cisplatina boljši toksikološki profil kot MVAC.

Rak trebušne slinavke

V randomizirani raziskavi III. faze, ki so jo izvedli na 126 bolnikih z napredovalim ali metastazirajočim rakom trebušne slinavke, je gemcitabin izkazal statistično pomembno višjo stopnjo boljšega kliničnega odziva kot 5-fluorouracil (23,8 % oziroma 4,8 %, $p=0,0022$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 5-fluorouracil, zabeležili tudi statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja od 0,9 na 2,3 meseca (log-rank test $p<0,0002$) in statistično pomembno podaljšanje medianega preživetja od 4,4 na 5,7 mesecev (log-rank test $p<0,0024$).

Nedrobnocelični pljučni rak

V randomizirani raziskavi III. faze, ki so jo izvedli na 522 bolnikih z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastazirajočim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, je gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom pokazal statistično pomembno višjo stopnjo odzivnosti kot monoterapija s cisplatinom (31,0 % oziroma 12,0 %, $p<0,0001$). Statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja, od 3,7 na 5,6 mesecev (log-rank test $p<0,0012$), in statistično pomembno podaljšanje medianega preživetja od 7,6 mesecev na 9,1 meseca (log-rank test $p<0,004$) so zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo gemcitabin/cisplatin, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo cisplatin. V drugi randomizirani raziskavi III. faze, ki je zajela 135 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stopnje IIIB ali IV, je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično pomembno višjo stopnjo kliničnega odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % oziroma 21,2 %, $p=0,025$). Statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja, od

4,3 na 6,9 mesecev ($p=0,014$), so opazili pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo gemcitabin/cisplatin, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kombinacijo etopozid/cisplatin. V obeh študijah se je pokazalo, da so bolniki v obeh skupinah enako dobro prenašali zdravilo.

Rak na jajčnikih

V randomizirani raziskavi III. faze je bilo 356 bolnic z napredovalim epitelnim karcinomom jajčnika, pri katerih se je pojavil recidiv najmanj 6 mesecev po končani terapiji z zdravili na osnovi platine, naključno razvrščenih v skupini, ki sta prejeli kombinacijo gemcitabina in karboplatina (GCb), ali samo karboplatin (Cb). Statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni, od 5,8 na 8,6 mesecev (log-rank test $p=0,0038$) so opazili pri bolnicah, ki so prejemale GCb, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo Cb. Razlike v stopnji kliničnega odziva (47,2 % v skupini GCb v primerjavi s 30,9 % v skupini Cb ($p=0,0016$)) in medianega preživetja (18 mesecev (GCb) v primerjavi s 17,3 meseci (Cb) ($p=0,73$)) so bile v prid skupini, ki je prejela GCb.

Rak na dojki

V randomizirani raziskavi III. faze, ki so jo izvedli na 529 bolnicah z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim se ali metastazirajočim rakom na dojki z recidivom po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji, je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pokazal statistično pomembno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni od 3,98 na 6,14 mesecev (log-rank test $p=0,0002$) pri bolnicah, ki so prejemale gemcitabin/paklitaksel, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo paklitaksel. Po 377 smrtih je bilo pri bolnicah, ki so prejemale kombinacijo gemcitabin/paklitaksel, splošno preživetje 18,6 meseca oziroma 15,8 meseca (log rank test $p=0,0489$, HR 0,82) v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo paklitaksel. Splošna stopnja kliničnega odziva je znašala 41,4 % oziroma 26,2 % ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gemcitabina so v sedmih raziskavah preučevali pri 353 bolnikih. Starost 121 žensk in 232 moških se je gibala od 29 do 79 let. Izmed teh bolnikov jih je približno 45 % imelo nedrobnocelični karcinom pljuč, 35 % pa jih je imelo karcinom trebušne slinavke. Pri odmerkih, ki so se gibali od 500 do 2.592 mg/m², infundirali pa so jih v času od 0,4 do 1,2 ure, so ugotovili naslednje farmakokinetične parametre.

Največje koncentracije v plazmi (ki so bile dosežene v 5 minutah po prenehanju infundiranja) so znašale 3,2 do 45,5 mikrogramov/ml. Plazemske koncentracije nespremenjenega zdravila pri odmerku 1.000 mg/m²/30-minut so višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po končani infuziji, in višje kot 0,4 µg/ml še nadaljnjo uro.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v osrednjem prostoru je znašal 12,4 l/m² pri ženskah in 17,5 l/m² pri moških (razlike med posamezniki so znašale 91,9 %). Volumen porazdelitve v perifernem prostoru je znašal 47,4 l/m². Na volumen porazdelitve v perifernem prostoru spol ni vplival. Vezava na plazemske beljakovine je bila zanemarljiva. Razpolovni čas: Gibal se je med 42 in 94 minutami, odvisno od starosti in spola. Pri priporočenem načinu odmerjanja se gemcitabin praktično v celoti izloči v 5 do 11 urah po začetku infuzije. Gemcitabin se ne kopiči, kadar se ga daje enkrat tedensko.

Presnova:

Gemcitabin hitro presnavlja citidinska deaminaza v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih.

Pri intracelularni presnovi gemcitabina se tvorijo monofosfati, difosfati in trifosfati gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP). Difosfati in trifosfati gemcitabina veljajo za aktivne. Teh intracelularnih presnovkov v plazmi ali seču niso zaznali. Primarni presnovek 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven in ga je mogoče najti v plazmi in seču.

Izločanje

Sistemski očistek se je gibal med 29,2 l/uro/m² in 92,2 l/uro/m², odvisno od spola in starosti (razlike med posamezniki so znašale 52,2 %). Očistek pri ženskah je bil približno 25 % manjši od vrednosti pri moških. Čeprav hitro potekajoč, pa se zdi, da se očistek tako pri moških kot pri ženskah s starostjo zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m², ki se ga da v 30-minutni infuziji, naj bi zaradi zmanjšanih vrednosti očistkov pri ženskah in moških ne bilo potrebno zmanjšati odmerka gemcitabina. Izločanje s sečem: Manj kot 10 % se izloči kot nespremenjeno zdravilo. Ledvični očistek je bil 2 do 7 l/uro/m².

V obdobju enega tedna po aplikaciji je bilo zaznati 92 do 98 % uporabljenega odmerka gemcitabina, 99 % se ga izloči s sečem, pretežno kot dFdU, 1 % odmerka pa se izloči z blatom.

Kinetika dFdCTP:

Ta presnovek je mogoče najti v enojedrnih celicah v periferni krvi, spodaj navedeni podatki pa se nanašajo na te celice. Intracelularne koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerki gemcitabina od 35 do 350 mg/m²/30 min, kar ima za posledico vrednost koncentracije v dinamičnem ravnotežju 0,4–5 mikrogramov/ml. Ko plazemske koncentracije gemcitabina presežejo 5 mikrogramov/ml, se ravni dFdCTP ne povečajo, kar kaže na to, da pri tvorbi v teh celicah pride do nasičenja.

Razpolovni čas končnega izločanja: 0,7–12 ur

Kinetika dFdU:

Največje koncentracije v plazmi (3 do 15 minut po zaključku 30 minut trajajoče infuzije, 1000 mg/m²): 28 do 52 mikrogramov/ml.

Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07–1,12 mikrogramov/ml brez vidnega kopičenja.

Na trifaznem grafu plazemske koncentracije v odvisnosti od časa, povprečni razpolovni čas končne faze: 65 ur (v območju od 33 do 84 ur).

Nastajanje dFdU iz nespremenjenega zdravila: 91 % do 98 %.

Povprečni volumen porazdelitve v osrednjem prostoru: 18 l/m² (območje od 11 do 22 l/m²).

Povprečni volumen porazdelitve v dinamičnem ravnotežju (V_{ss}): 150 l/m² (območje od 96 do 228 l/m²).

Porazdelitev v tkivih: Obsežna.

Povprečni dozdevni očistek: 2,5 l/uro/m² (območje od 1 do 4 l/uro/m²).

Izločanje s sečem: V celoti.

Kombinirano zdravljenje z gemcitabinom in paklitakselom

Kombinirano zdravljenje ni spremenilo farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

Kombinirano zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom

Pri kombiniranem zdravljenju s karboplatinom se farmakokinetika gemcitabina ni spremenila.

Zmanjšano delovanje ledvic

Blaga do zmerna ledvična insuficienca (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nima trajnega, pomembnega učinka na farmakokinetiko gemcitabina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V ponavljajočih študijah na miših in psih, ki so trajale do 6 mesecev in v katerih so uporabili večkratne odmerke gemcitabina, so ugotovili, da je zaviranje hematopoeze, ki je odvisno od pogostosti dajanja in odmerka, reverzibilno.

Gemcitabin deluje mutageno pri *in vitro* preizkusu mutacije genov in pri *in vivo* mikrojedernem preizkusu kostnega mozga. Dolgotrajnih raziskav pri živalih za oceno kancerogenega potenciala gemcitabina niso izvajali.

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih. Učinka na plodnost mišjih samic niso zaznali.

V eksperimentalnih študijah na živalih so poročali o reproduktivni toksičnosti, npr. prirojenih okvarah, in drugih vplivih na razvoj zarodka ali ploda, potek gestacije ali peri- in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421),
natrijev acetat trihidrat,
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev.

Razredčena raztopina:

Pokazali so, da je raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če raztapljanje ni potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Razredčena raztopina:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali ne zamrzujte, ker lahko pride do kristalizacije.

Za razmere glede shranjevanja zdravila, pripravljenega za uporabo, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Gemcitabin Lek 200 mg prašek za raztopino za infundiranje: 11ml viala iz brezbarvnega stekla razreda I s sivim gumijastim liofilizacijskim zamaškom in modro "flip-off" zaporko iz aluminija.

Gemcitabin Lek 1 g prašek za raztopino za infundiranje: 50ml viala iz brezbarvnega stekla razreda I s sivim gumijastim liofilizacijskim zamaškom in modro "flip-off" zaporko iz aluminija.

Velikosti pakiranj: 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za ravnanje z zdravilom ter za pripravo in odstranjevanje zdravila

Ravnanje z zdravilom

Pri pripravi, ravnanju z raztopino za infundiranje in njenemu odstranjevanju je treba upoštevati običajne varnostne ukrepe, ki veljajo za citostatična zdravila. Raztopino za infuzijo je treba pripraviti v sterilnih razmerah v posebnem prostoru, osebje pa mora nositi zaščitna oblačila in rokavice. Če ni na voljo posebnega prostora, mora biti osebje dodatno opremljeno z masko in zaščitnimi očali. Če pride zdravilo v stik z očmi, lahko pride do hudega draženja. Prizadeto oko je treba takoj in temeljito sprati z vodo. Če draženje ne preneha, se je treba posvetovati z zdravnikom. Če pride raztopina v stik s kožo, je treba kožo temeljito sprati z vodo.

Navodila za pripravo raztopine (in nadaljnje redčenje, če je potrebno)

Edino odobreno topilo za pripravo raztopine sterilnega praška gemcitabin je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) raztopina za injiciranje (brez konzervansov). Najvišja koncentracija gemcitabina po razredčitvi znaša ob upoštevanju dejavnikov topnosti 40 mg/ml. Če koncentracija raztopine presega 40 mg/ml, je lahko raztapljanje nepopolno, čemur se je treba izogibati.

1. Pripravo raztopine gemcitabina za intravensko infuzijo in morebitno nadaljnje redčenje je treba opraviti v aseptičnih razmerah.
2. Vsebini 200-miligramske vial dodajte 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov, vsebini 1000-miligramske vial pa 25 ml sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov. Skupni volumen po razredčitvi je 5,26 ml (200-miligramska viala) oziroma 26,3 ml (1000-miligramska viala). S takšnim redčenjem dobimo koncentracijo gemcitabina, ki znaša 38 mg/ml, pri čemer je upoštevan tudi izpodrivni volumen liofiliziranega praška. Stresajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Možno je nadaljnje redčenje s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov. Pripravljena raztopina je bistra, brezbarvna do zelo rahlo rumena.
3. Parenteralne medicinske proizvode je treba pred uporabo skrbno pregledati in preveriti morebitno prisotnost delcev in razbarvanost. Če so vidni trdi delci, je treba raztopino zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Gemcitabin Lek 200 mg prašek za raztopino za infundiranje: : 5363-I-1519/12
Gemcitabin Lek 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje: 5363-I-1518/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11. 2. 2008
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 15. 9. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 9. 2011